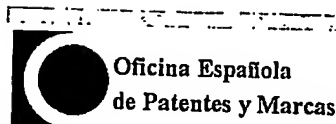


PCT/IB 04 / 0 2 5 2 7
(2 7. 07. 04.)



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



REC'D 27 JUL 2004

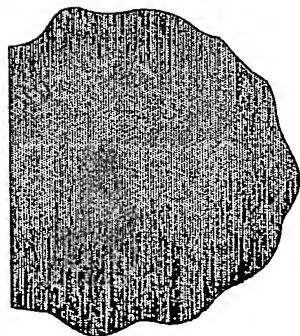
WIPO

PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301922, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 8 de Agosto de 2003.

Madrid, 6 de Julio de 2004



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M^a DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

200301922

03 AGO -8 -9 23

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN

CÓDIGO

MADRID

28

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MOD

(2) TIPO DE SOLICITUD

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED.

MODALID

NUMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

DNI/CIF

CNAE

PYME

LABORATORIOS VITA, S. A.

ESPAÑOLA

ES

A08040099

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO Av. Barcelona, 69

LOCALIDAD SANT JOAN DESPI

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL 08970

CÓDIGO PAIS ES

CÓDIGO NACION ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

PUIG

SALVADOR

ESPAÑOLA

ES

HERBERA ESPINAL

REYES

ESPAÑOLA

ES

DALMASES BARJOAN

PERE

ESPAÑOLA

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO PAIS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/88 DE PATENTES

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cant, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 18

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 13

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET.

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

Colgado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 - 28071 MADRID



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

200301922

FECHA DE PRESENTACIÓN

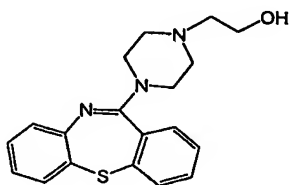
RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

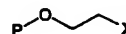
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de la quetiapina por reacción entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III), donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de desprotección y, opcionalmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho procedimiento permite la obtención de la quetiapina con un elevado grado de pureza en condiciones suaves de temperatura, cortos tiempos de reacción y evita el uso de disolventes tóxicos.

GRÁFICO



(II)



(III)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA

ejemplar original



Oficina Española
de Patentes y Marcas

(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD
200301922

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

(71) SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS VITA, S. A.

DOMICLIO Av. Barcelona, 69

SANT JOAN DESPI, BARCELONA, 08970, ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

(72) INVENTOR (ES)

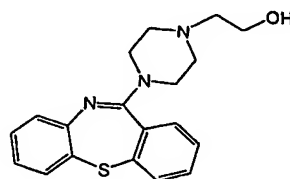
SALVADOR PUIG, REYES HERBERA ESPINAL, PERE DALMASES BARJOAN

(51) Int. Cl.

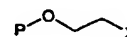
GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO
FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO.



(II)



(III)

(57) RESUMEN

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de la quetiapina por reacción entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III), donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de desprotección y, opcionalmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho procedimiento permite la obtención de la quetiapina con un elevado grado de pureza en condiciones suaves de temperatura, cortos tiempos de reacción y evita el uso de disolventes tóxicos.

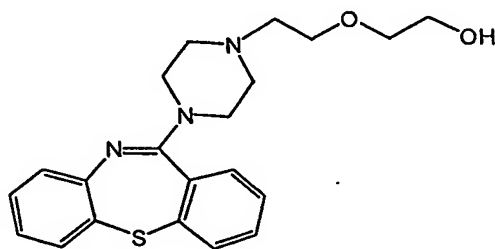
Procedimiento de preparación de un compuesto
farmacéuticamente activo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de un compuesto farmacéuticamente activo.

Antecedentes de la invención

10 En la patente EP 240228 se describe un compuesto dibenzotiazepínico de fórmula (I):



(I)

15

útil por su actividad antidopaminérgica, por ejemplo, como antipsicótico y neuroléptico, actualmente conocido bajo la DCI de quetiapina.

20 En dicha patente se describe la obtención del compuesto de fórmula (I) por reacción de un iminocloruro, concretamente la 11-cloro-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, o bien de su correspondiente iminotioéter con 2-(2-piperazin-1-il-etoxi) etanol.

25

En una patente posterior, EP 282236, se describe la preparación del compuesto de fórmula (I) por reacción del mismo iminocloruro con piperazina, seguida de reacción del producto obtenido en forma de clorhidrato con cloro-
30 etoxietanol.

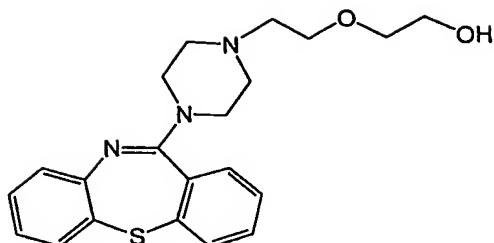
Sin embargo, dichos procedimientos se realizan a altas temperaturas (a reflujo de xileno ($T_{eb} = 137-140^{\circ}\text{C}$), y de mezclas de propanol y N-metilpirrolidona) durante un largo periodo de tiempo, entre 24 y 30 h, requiriendo además un gran exceso de reactivo para evitar reacciones de dialquilación, no deseadas.

Posteriormente, la solicitud internacional WO 0155125 describe un procedimiento distinto a los anteriores para la obtención del compuesto de fórmula (I). Dicho procedimiento consiste en la reacción de un derivado de haloetilpiperaziniltiazepina con etilenglicol. Este procedimiento requiere tanto el uso de sodio, un agente de desprotonación extremadamente fuerte, para generar el correspondiente anión como el empleo de un gran exceso de etilenglicol (30 equivalentes) para minimizar la reacción de disustitución. Posteriormente, el exceso de etilenglicol debe extraerse con gran cantidad de agua, generándose en consecuencia un gran volumen de residuales acuosos.

Por otro lado, la solicitud internacional WO 9906381 describe un procedimiento de purificación del compuesto de fórmula (I), quetiapina base, por cristalización y aislamiento como sólido. Sin embargo, la puesta en práctica de dicho procedimiento no ha permitido la obtención de quetiapina base en forma cristalina.

30 Descripción de la invención

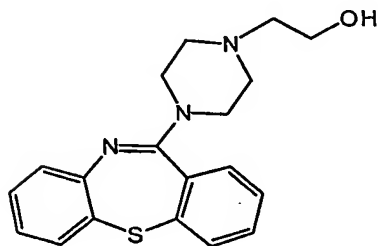
La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un nuevo procedimiento para la obtención de la 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, de fórmula (I)



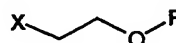
(I)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende la reacción entre 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, de fórmula (II), y un compuesto de fórmula (III):

10



(II)



(III)

donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector
15 de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de desprotección y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En la presente invención por "un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas" se entiende un grupo protector de alcoholes resistente a un pH > 10 en condiciones acuosas. Véase además "Protective Groups in

Organic Synthesis, 3rd edition, T.W. Greene, Wiley Interscience, chapter 2" sobre grupos protectores de alcoholes.

- 5 En la presente invención por "en presencia de una base" se entiende en presencia de una base orgánica o inorgánica alcalina o alcalinotérrea. Tales como hidróxidos o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos.
- 10 Ventajosamente, el uso del intermedio de fórmula (III) que tiene el grupo hidroxilo protegido evita, sin la adición de un exceso de reactivo, que tengan lugar las reacciones de disustitución no deseadas.
- 15 El grupo saliente X, (véase M.B. Smith, J. March. March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, New York (USA): John Wiley&Sons; 2001, pp 446), puede ser halógeno o un grupo alquilsulfonilo, tal como mesilato, triflato, nonaflato y tresilato, o bien arilsulfonilo, tal como, 20 tosilato, brosilato, nosilato. Preferentemente, X es cloro o un grupo p-toluensulfonilo (tosilato).

Preferentemente, el grupo protector P es de tipo éter, tal como metil-, etil- o benciléter, todos ellos opcionalmente 25 sustituidos.

También preferentemente, el grupo protector P es un grupo tetrahidropirano, bencilo o tritilo (trifenilmetilo). Y más preferentemente, P es un grupo tritilo.

30

La reacción puede llevarse a cabo en un amplio margen de temperaturas comprendido entre 0°C y 130°C. Preferentemente, en un margen de 25-70°C cuando P es tetrahidropirano, de 40 a 70°C cuando P es bencilo y de 35 80-120°C cuando P es tritilo.

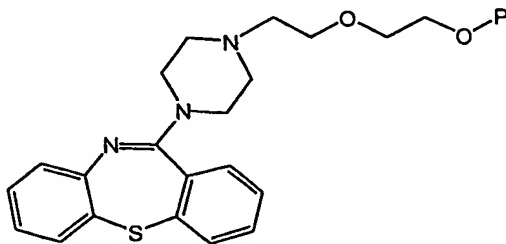
Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención se efectúa por reacción de transferencia de fase entre el compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Ventajosamente, una reacción de transferencia de fase permite llevar a cabo la reacción en condiciones suaves de temperatura, tiempos de reacción más cortos.

10 Ventajosamente, la reacción de transferencia de fase entre el compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente orgánico, evitando así el uso de disolventes tóxicos.

15 Preferentemente, el catalizador de transferencia de fase utilizado se selecciona entre bisulfato de tetrabutilamonio, Aliquat 336, yoduro de tetrabutilamonio, y éter 18-corona-6.

20 Preferentemente, la base es un hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en forma sólida o en disolución acuosa.

La reacción transcurre a través del intermedio de fórmula 25 (IV):



(IV)

donde P es tal y como se ha definido anteriormente.

Si se desea, el intermedio de fórmula (IV) puede aislarse posteriormente por extracción con un disolvente orgánico, preferentemente tolueno.

5

A continuación, se lleva a cabo la etapa de desprotección, que puede efectuarse por métodos convencionales. Preferentemente, la desprotección se lleva a cabo por hidrólisis del intermedio (IV) en medio ácido para rendir 10 el compuesto de fórmula (I).

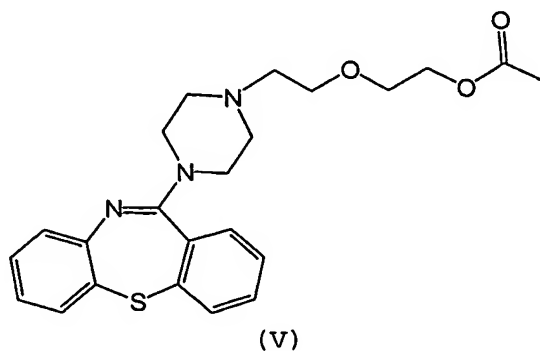
Así, cuando el grupo protector P es tetrahidropiraniilo, preferentemente, el intermedio de fórmula (IV) no se aísla y se lleva a cabo la hidrólisis directamente en presencia 15 de un ácido mineral acuoso.

Cuando el grupo protector P es bencilo, preferentemente, se aísla el intermedio y se lleva a cabo la desprotección mediante hidrólisis ácida, por ejemplo, con una solución 20 de ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético.

Y, ventajosamente, cuando el grupo protector P es tritilo, el intermedio de fórmula (IV) obtenido es un sólido cristalino. Este hecho permite su purificación por 25 recristalización en disolventes orgánicos, tales como metanol, etilmetilcetona o mezcla de los mismos. Con ello se consigue una elevada pureza de este producto. A continuación, dicho intermedio recristalizado, se hidroliza ulteriormente al compuesto final de fórmula (I) 30 en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico o ácido clorhídrico, preferentemente ácido p-toluensulfónico, en un disolvente orgánico tal como tolueno, metanol, isopropanol o mezcla de los mismos y, si se desea, en 35 presencia de agua. El compuesto de fórmula (I) así

obtenido es de muy elevada pureza, no siendo necesaria ninguna purificación ulterior del mismo.

Por otro lado, cuando la desprotección del intermedio (IV) se lleva a cabo en presencia de ácido o anhídrido acético, es posible que tenga lugar la formación del intermedio de fórmula (V)



10

en cuyo caso se lleva a cabo, a continuación, una saponificación a temperatura ambiente para obtener el producto final de fórmula (I).

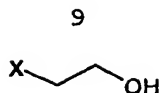
15

Finalmente, si se desea, se obtiene el compuesto de fórmula (I) en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, se obtiene el hemifumarato.

20 El intermedio de fórmula (II) puede obtenerse según se describe en la patente CH 422793, por reacción del iminocloruro citado anteriormente con 2-piperazinil-1-etanol.

25 El intermedio de fórmula (III) puede obtenerse:

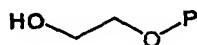
a) a partir del intermedio de fórmula (VI),



(VI)

por protección del grupo hidroxilo con un grupo P protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, mediante métodos convencionales descritos en la literatura, o .

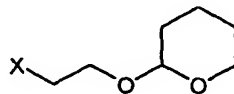
b) a partir de un intermedio de fórmula (VII)



(VII)

por introducción del grupo saliente X mediante métodos convencionales, tal como por reacción de halodeshidroxilación por tratamiento con ácidos hidrácidos de fórmula general HX o con haluros de ácidos inorgánicos tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo o por tratamiento con un cloruro de alquil o arilsulfonilo en presencia de una base.

En particular, el intermedio de fórmula III, donde P es tetrahidropiraniilo (IIIa):



(IIIa)

y X es Cl o p-toluensulfoniloxi,

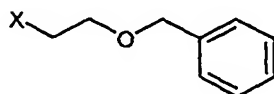
puede obtenerse fácilmente por reacción del 2-cloroetanol con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de diversos catalizadores, según se describe en la literatura (Synlett (1999), 8, 1261-1262) cuando X = Cl, y

5

puede obtenerse por reacción de 3,4-dihidro-2H-pirano con exceso de etilenglicol en presencia de ácido p-toluensulfónico, seguido de tratamiento con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de trietilamina, según se describe en la literatura (J. Org. Chem. (1993), 58(16), 4315-4325) cuando X = p-toluensulfonilo.

En particular, el intermedio de fórmula III, donde P es bencilo (IIIb):

15



20

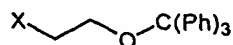
(IIIb)

y X es Cl,

puede obtenerse por distintos procedimientos descritos en la literatura como, por ejemplo por tratamiento de la sal de litio de etilenglicol con bromuro de bencilo, seguido de tratamiento con cloruro de tionilo, en presencia de piridina (J. Org. Chem., (1979), 44 (7), 1163-1166).

En particular, el intermedio de fórmula III, donde P es tritilo (IIIc):

30



35

(IIIc)

y X es Cl puede obtenerse por reacción de trifenilclorometano con 2-cloroetanol en presencia de piridina, según se describe en la literatura (Farmaco (1949), 4, 45-48).

5

Parte Experimental

A continuación y a título explicativo aunque no limitativo de la invención se exponen los siguientes ejemplos.

10 EJEMPLOS DE SÍNTESIS

EJEMPLO 1

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

15

A 26,2 mL de solución acuosa de hidróxido sódico del 50 % se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 10,43 g (63,4 mmols) de 2-(2-cloroetoxi)-tetrahydro-2H-pirano y 0,49 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Se calienta la mezcla a 60 °C durante 6 horas con buena agitación. Se enfría a 20-25 °C y se añaden 45 mL de tolueno y 26 mL de agua con agitación. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (2 x 26 mL). A 25 la fase toluénica se añaden 32 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico del 35 % y se agita la mezcla bifásica a 20-25 °C durante 3 horas. Se separan las fases y la fase acuosa se lava sucesivamente con n-butanol (10 mL) y tolueno (10 mL). Se añaden a continuación 45 mL de tolueno y solución 30 acuosa de carbonato potásico del 10 %, hasta alcanzar la fase acuosa pH 10. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con tolueno (10 mL). Las fases orgánicas reunidas se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose 4,80 g (85 %) del producto del título como un aceite amarillo 35 claro.

IR (film), cm^{-1} : 3045, 2920, 2855, 1600, 1570, 1550, 1455, 1410, 1305, 1250, 1240, 1140, 1115, 1016, 755.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2,5-2,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3,4-3,8 (m, 11H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 6,8-7,6 (m, 8H, Ar).

EJEMPLO 2

10

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

A 10,43 g (63,4 mmols) de 2-(2-cloroetoxi)-tetrahydro-2H-
15 pirano se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 5 g de hidróxido potásico en polvo y 0,49 g de catalizador 18-corona-6. Se calienta la mezcla a 40 °C durante 6 horas con buena agitación. Se prosigue como en el Ejemplo 1,
20 llegándose a 4,65 g (82 %) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ^1H -RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

25 EJEMPLO 3

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

30 A 10,43 g (63,4 mmols) de 2-(2-cloroetoxi)-tetrahydro-2H-pirano se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 5 g de hidróxido potásico en polvo y 0,49 g de catalizador Alicuat 336. Se calienta la mezcla a 40 °C durante 20
35 horas con buena agitación. Se prosigue como en el Ejemplo 1, llegándose a 4,23 g (75 %) del producto del título como

un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ¹H-RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

5 EJEMPLO 4

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

10 A 26,2 mL de solución acuosa de hidróxido sódico del 50 % se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 19 g (63,3 mmols) de p-toluensulfonato de 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etilo y 0,5 g de hidrogenosulfato de
15 tetrabutylamonio. Se calienta la mezcla a 60-65 °C durante 8 horas con buena agitación. Se prosigue como en el Ejemplo 1, llegándose a 5,08 g (90 %) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ¹H-RMN idénticos a los del producto
20 obtenido en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

11-{4-[2-(2-benciloxietoxi)etil]piperazin-1-il}-
dibenzo[b,f][1,4]tiazepina

30 A 26,2 mL de solución acuosa de hidróxido sódico del 50 % se añaden sucesivamente 5 g (14,7 mmols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol, 10,81 g (63,3 mmols) de bencil-(2-cloroetil)-éter y 0,49 g de hidrogenosulfato de tetrabutylamonio. Se calienta la
35 mezcla a 60 °C durante 9 horas con buena agitación. Se enfría a 20-25 °C y se añaden 45 mL de tolueno y 26 mL de

agua con agitación. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (2 x 26 mL). A la fase toluénica se añaden 75 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico del 35 % y se agita la mezcla bifásica a 20-25 °C durante 5 min.

5 Se separan las fases y la fase toluénica se lava con 10 mL de agua. A las fases acuosas reunidas se añaden 90 mL de tolueno y 10 mL de hidróxido amónico del 25 % con agitación. Se separan las fases y la fase orgánica se evapora a sequedad a vacío, obteniéndose 6,49 g (93 %) de

10 11-{4-[2-(2-bencil-oxi-etoxi)etil]piperazin-1-il}-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina como un aceite amarillo.

IR (film), cm^{-1} : 3040, 2850, 1585, 1550, 1430, 1290, 1090, 1000, 725.

15

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2,4-2,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3,4-3,8 (m, 10H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), 4,6 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 6,8-7,6 (m, 13H, Ar).

20 Acetato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etoxi]etilo.

Se añade 1 g (2,11 mmol) de 11-{4-[2-(2-benciloxietoxi)etil]piperazin-1-il}-dibenzo[b,f]-

25 [1,4]tiazepina a una mezcla formada a partir de 5 mL de HBr al 33% en ácido acético y 5 mL de ácido acético. Se mantiene la mezcla a 20-25°C con agitación durante 1,5 h. Se concentra a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se trata con 25 mL de agua y 25 mL de diclorometano, se

30 neutraliza con NaHCO_3 sólido y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con diclorometano (25 mL) y las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose 0,8 g (89%) de acetato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-

35 11-il-piperazin-1-il)etoxi]etilo como aceite amarillo.

IR (film), cm^{-1} : 3045, 2940, 2860, 1725, 1600, 1560, 1440, 1290, 1235, 1110, 1035, 1000, 750, 730.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2,05 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2,5-2,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3,4-3,8 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 4,2 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OAc}$), 6,8-7,6 (m, 8H, Ar).

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

10

Se añaden 0,27 g (4,09 mmol) de hidróxido potásico en polvo a una solución de 0,65 g (1,53 mmol) de acetato de 2-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etoxi]etilo en 7 mL de metanol. Se mantiene la mezcla a 20-25°C con agitación durante 3 h y se concentra a sequedad a vacío. El residuo se trata con 25 mL de HCl 1 N. La solución resultante se lava con 5 mL de n-Butanol y 25 mL de tolueno. La fase acuosa se basifica a pH 10 con solución acuosa de hidróxido sódico del 20 % y se extrae sucesivamente con 25 y 10 mL de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se evaporan a sequedad a vacío para obtener 0,55 g (94 %) del producto del título como un aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ^1H -RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

30

11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f][1,4]tiazepina

35 Una mezcla de 40 g (0,12 mols) de 2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-piperazin-1-il)etanol y 44

g (0,14 mols) de tritil-(2- cloroetil)-éter se calienta lentamente a 100-110 °C hasta conseguir fusión total de la mezcla. Se inicia la agitación y se adicionan 4 fracciones de 5 g de hidróxido potásico en polvo a lo largo de 45-60 min, manteniendo la temperatura en 110-115 °C. Se añaden 1,6 g de catalizador 18-corona-6 y se mantiene la mezcla en agitación a 110-115 °C durante 2 horas. Se añaden lentamente 300 mL de tolueno hasta disolver la mezcla de reacción y a continuación 100 mL de agua. Se deja enfriar a 20-25 °C y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución de 5 g de cloruro sódico en 50 mL de agua y la fase orgánica se evapora a sequedad a vacío. El residuo se disuelve por adición de 80 mL de tolueno y 160 mL de metanol a 40 °C. Se mantiene la mezcla en agitación a 35-40 °C y se precipita el producto por adición lenta de 250 mL de metanol. La suspensión se enfría a 0-5 °C y se filtra el sólido, que se seca a 45 °C, obteniéndose un crudo de 64 g de 11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo-[b,f][1,4]tiazepina con una riqueza del 90-92 %

El producto crudo anterior se purifica por recristalización de una mezcla a reflujo de 125 mL de etilmetilcetona y 200 mL de metanol. Se enfría lentamente hasta 20-25 °C y se mantiene la mezcla en agitación a esta temperatura durante 1 hora. A continuación se enfría hasta 0-5 °C. El sólido obtenido se filtra, se lava con 50 mL de una mezcla fría de metanol / etilmetilcetona (5:1) y finalmente con 60 mL de metanol frío. El producto se seca a 45 °C, obteniéndose 60,8 g (82 %) de 11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina como un sólido amarillo claro de elevada pureza (> 99,5 %).

35 p.f.: 119-121 °C

IR (KBr), cm^{-1} : 3055, 2940, 2800, 1575, 1560, 1450, 1385, 1245, 1015, 765, 705.

^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 2,4-2,8 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$), 3,2 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Tr}$), 3,4-3,8 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 6,8-7,6 (m, 23H, Ar).

11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (Quetiapina base)

10

Una mezcla de 1 Kg (1,6 mols) de 11-{4-[2-(2-tritiloxietoxi)etil]piperazin-1-il}dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina, 3,5 L de tolueno, 1,5 L de metanol y 0,468 Kg de ácido p-toluensulfónico monohidrato se lleva a reflujo durante 4 horas. Se evapora el disolvente a sequedad a vacío y el residuo se disuelve por adición de 5 L de agua, 2 L de tolueno y 0,2 L de ácido clorhídrico del 35 % con agitación. Se separan las fases. La fase orgánica se extrae con 0,6 L de agua. A las fases acuosas reunidas se añaden 2,7 L de tolueno y solución acuosa de hidróxido sódico del 50 % hasta pH 9,5. Se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con 0,6 L de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se filtran a través de tierra de diatomeas y se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose 0,580 Kg (95 %) del producto del título como una aceite amarillo claro, que presenta espectros de IR y de ^1H -RMN idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 1.

Hemifumarato de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina

30

A una disolución agitada del residuo anterior de 0,580 (1,52 mols) de 11-(4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)dibenzo[b,f][1,4]tiazepina en 3,06 L de metanol se añaden 94,4 g (0,81 mols) de ácido fumárico a 20-25 °C. Precipita un sólido al cabo de 5-15 min. Se

mantiene la agitación a 20- 25 °C durante 30 min. Se calienta de nuevo la suspensión a reflujo durante 5 min y se enfría a 10-15 °C. Se agita la suspensión a esta temperatura durante 1 hora. Se filtra el sólido que se lava con metanol frío (2 x 0,5 L) y se seca a vacío a 45 °C, obteniéndose 0,63 Kg (94 %) del producto del título de elevada pureza (> 99,7 %).

p.f.: 172-174 °C

10

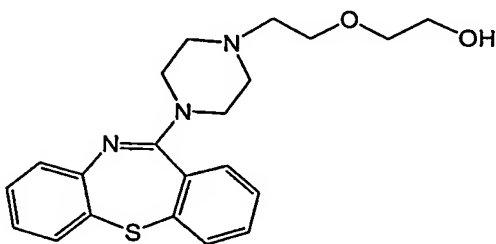
IR (KBr), cm^{-1} : 3320, 3075, 2945, 2870, 1575, 1415, 1335, 1130, 1085, 990, 795, 770.

^1H -RMN (CD_3OD), δ (ppm): 3,1-3,5 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$ 15), 3,5-3,9 (m, 10H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C=})-\text{CH}_2-$ + $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 6,6 (s, 1H, $\frac{1}{2}$ fumarato), 6,9-7,6 (m, 8H, Ar).

- . -

REIVINDICACIONES

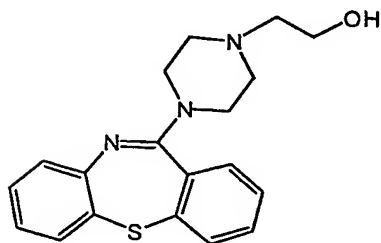
1. Procedimiento de obtención de la 11-(4-[2-(2-5 hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepina, de fórmula (I)



10

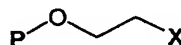
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, caracterizado por el hecho de que comprende la reacción 15 entre un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III):



20

(III)



(III)

donde X significa un grupo saliente y P un grupo protector de alcoholes resistente a condiciones alcalinas, en presencia de una base, seguido de una etapa de

desprotección y, eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha reacción entre 5 dicho compuesto de fórmula (II) y dicho compuesto de fórmula (III) se efectúa por transferencia de fase en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que dicho catalizador de 10 transferencia de fase se selecciona entre bisulfato de tetrabutylamonio, Aliquat 336, yoduro de tetrabutylamonio, y éter 18-corona-6.

4. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que dicha reacción de 15 transferencia de fase se lleva a cabo en ausencia de disolvente orgánico.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha base es una base orgánica o inorgánica, alcalina o alcalinotérrea.

20 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que dicha base es un hidróxido o carbonato alcalino o alcalinotérreo.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que dicha base es un 25 hidróxido alcalino en forma sólida o en disolución acuosa.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que X es halógeno o un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo.

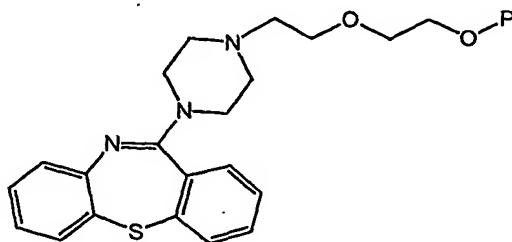
9. Procedimiento según la reivindicación 8, 30 caracterizado por el hecho de que X es un mesilato, triflato, nonaflato, tresilato, tosilato, brosilato o nosilato.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho grupo protector de 35 alcoholes P es de tipo éter.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por el hecho de que dicho grupo protector de alcoholes P de tipo éter se selecciona entre tetrahidropiraniilo, bencilo y tritilo (trifenilmetilo).

5 12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por el hecho de que dicho grupo protector de alcoholes P de tipo éter es tritilo.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha etapa de 10 desprotección comprende la hidrólisis en medio ácido de un intermedio de fórmula (IV):



(IV)

15

donde P tiene el significado definido en la reivindicación 1.

20

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.